

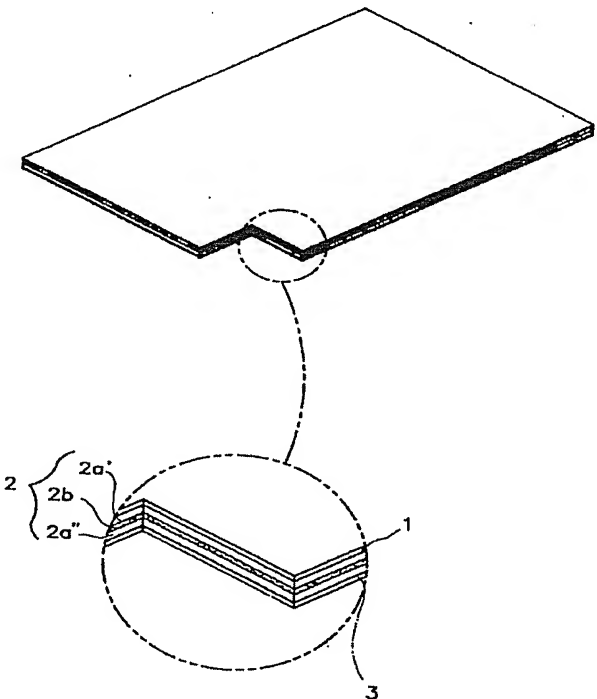
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau



6

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/195, 9/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 99/16434</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 8 April 1999 (08.04.99)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/KR98/00295 <b>(22) International Filing Date:</b> 25 September 1998 (25.09.98) <b>(30) Priority Data:</b> 1997/49084 26 September 1997 (26.09.97) KR <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> SAM YANG CO., LTD. [KR/KR]; 263, Yonji-dong, Chongno-ku, Seoul 110-470 (KR). <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> SONG, Jin, Deog [KR/KR]; 405-108, Expo Apt., Chunmin-dong, Yusung-ku, Daejeon 305-390 (KR). PARK, Chul, Min [KR/KR]; 63-2, Hwaam-dong, Yusung-ku, Daejeon 305-348 (KR). CHOI, Young, Kwon [KR/KR]; 105-1605, Chungku-Narae Apt., Chunmin-dong, Yusung-ku, Daejeon 305-390 (KR). LEE, Heon, Han [KR/KR]; 108-606, Chungku-Narae Apt., Chunmin-dong, Yusung-ku, Daejeon 305-390 (KR). SHIM, Yong, Ho [KR/KR]; 107-107, Hanaro Apt., Weolpyung-dong, Seo-ku, Daejeon 302-280 (KR). YOON, Hye, Jeong [KR/KR]; 11-16, Pyun-dong, Seo-ku, Daejeon 302-190 (KR).		<b>(74) Agent:</b> HUH, Sang, Hoon; 13th floor, Hyecheon Building, Yeoksam-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-792 (KR). <b>(81) Designated States:</b> AU, BR, CA, CN, HU, IL, IS, JP, MX, NO, NZ, SG, US, European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). <b>Published</b> With international search report.
<b>(54) Title:</b> A TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM FOR ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC AGENT COMPRISING DICLOFENAC DIETHYLAMMONIUM SALT, AND THE MANUFACTURING METHOD THEREOF		
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention herein relates to a transdermal drug delivery system for anti-inflammatory analgesic agent comprising diclofenac diethylammonium salt, wherein a backing film (1), a matrix layer (2) containing active ingredients, a release liner (3) which is removed before application onto the skin are laminated therein. More particularly, the invention herein relates to a transdermal drug delivery system for anti-inflammatory analgesic agent comprising diclofenac diethylammonium salt, wherein the transdermal penetration and adhesion of the patch to the body are enhanced by means of a matrix layer which comprises a diclofenac diethylammonium salt as active ingredient in addition to acrylic polymer as adhesive constituent, non-ionic surfactant as absorption enhancer, terpene and dissolution assistant, and the volatile and non-volatile constituents of the composition are separately applied therein for significantly reducing the manufacturing time thereof.</p> 		



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-517696  
(P2001-517696A)

(43) 公表日 平成13年10月9日 (2001. 10. 9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/195		A 6 1 K 31/195	4 C 0 7 6
9/70		9/70	4 C 2 0 6
47/10		47/10	
47/14		47/14	
47/18		47/18	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-513570(P2000-513570)  
(86) (22) 出願日 平成10年9月25日(1998. 9. 25)  
(85) 翻訳文提出日 平成12年3月27日(2000. 3. 27)  
(86) 国際出願番号 PCT/KR 98/00295  
(87) 国際公開番号 WO 99/16434  
(87) 国際公開日 平成11年4月8日(1999. 4. 8)  
(31) 優先権主張番号 1997/49084  
(32) 優先日 平成9年9月26日(1997. 9. 26)  
(33) 優先権主張国 韓国 (KR)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, C A, CN, HU, IL, IS, JP, MX, NO, NZ , SG, US

(71) 出願人 サム ヤン カンパニー, リミテッド  
SAM YANG CO., LTD.  
大韓民国 ソウル 110-470 チョンノーク ヨンジードン 263  
(72) 発明者 宋 鎮底  
大韓民国 305-390 大田廣域市 儒城區 田民洞 1388 エクスボ公寓 405-108  
(72) 発明者 朴 哲民  
大韓民国 305-348 大田廣域市 儒城區 化岩洞 世宋公寓 63-2  
(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外9名)

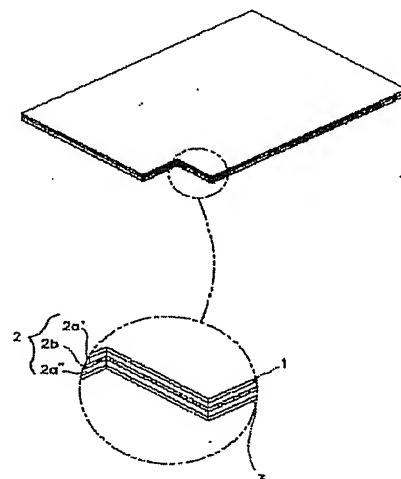
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む、抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム、及びその製造方法

(57) 【要約】

本発明は、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む、薬物保護層(1)、活性成分を含有するマトリックス層(2)及び皮膚に接着する前に除去される剥離層を含む、抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステムに関するものである。更に詳細には、本発明は、製造時間を有意に短縮するために、活性成分としてジクロフェナクジエチルアンモニウム塩、接着成分としてアクリル系ポリマー、吸収促進剤として非イオン性界面活性剤、テルペン及び溶解補助剤、に加え、組成物の揮発性及び非揮発性成分を別々に塗布する、マトリックス層によって経皮浸透性及びパッチの接着性が向上した、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステムに関する。

Figure 1



**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステムであって、薬物保護層、活性成分を含むマトリックス層、及び皮膚に接着する前に除去される剥離層が積層されており、上記マトリックス層が活性成分として1～25質量%のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩、接着成分として40～95質量%のアクリル系重合体、吸収促進剤として0.1～20質量%の非イオン性界面活性剤、0.1～10質量%のテルペン、及び0.1～10質量%の溶解補助剤を含む、経皮ドラッグデリバリーシステム。

**【請求項2】** 上記アクリル系重合体がアクリレート重合体、又はアクリレート及び酢酸ビニルの共重合体である、請求項1記載のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム。

**【請求項3】** 上記非イオン性界面活性剤が、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、グリセリルトリオレエート及びイソプロピルミリステートからなる群から選択される1種又はそれ以上である、請求項1記載のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム。

**【請求項4】** 上記テルペンが、メントール、d-リモネン、ゲラニオール及びネロリドールからなる群から選択された、請求項1記載のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム。

**【請求項5】** 上記溶解補助剤が、トリアセチン、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、ジメチルアセタミド、プロピレンカーボネート、ジエチルエタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン及び塩化ベンズアンモニウムからなる群から選択された1種又はそれ以上である、請求項1記載のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム。

**【請求項6】** 上記マトリックス層が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース及びカーボマーからなる群から選択される5質量%以下のゲル化重合体を更に含む、請求項1記載のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム。

【請求項7】 上記薬物保護層が、ポリウレタン、ポリエステルポリエチレン及びレーヨンからなる群から選択された重合体基剤を含む不織布又はフィルムである、請求項1記載のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステム。

【請求項8】 ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステムの製造方法であって、以下の工程を含む方法。

薬物保護層及び剥離層のそれぞれの一面に、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩及び非イオン性界面活性剤を含む接着溶液を塗布し、80～120℃の温度範囲で乾燥することにより接着層を形成する工程；

上記接着層の一面上に、テルペン、溶解補助剤及びゲル化重合体を含む溶液を塗布することにより揮発性吸収促進層を形成する工程；及び

上記揮発性吸収促進層の上部に、他の接着層を積層する工程。

【1000】

本発明は、薬物保護層(backing film)、活性成分を含むマイクロ入、及び皮膚に接着する前に除去される剥離層(release liner)が積層されている、シクロフエナクジエチルアソモニウム塩を含む、抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステムに関する。更に詳細には、接着成分としてアクリルポリマー、吸収促進剤として日イオン性界面活性剤、テルペン及び溶解補助剤に加え、活性成分としてシクロフエナクジエチルアソモニウム塩を含み、製造時間を大いに短縮することでできる、上記組成物の揮発性成分と非揮発性成分とを別々に塗布する、マイクロ入層によってパッチの経皮透過及び接着を高めるシクロフエナクジエチルアソモニウム塩を含む、抗炎症鎮痛用経皮ドラッグデリバリーシステムに関する。

【0002】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の 1 つであるジクロフェナク塩は、炎症の誘発物質であるプロスタグランジンの生合成に必要な生化学的反応経路を抑制して治療効果を発揮する。ジクロフェナク (diclofenac) は、鎮痛作用、解熱効果、抗炎症効果をもつ薬物であり、リウマチ性関節炎、骨関節炎、強直性脊椎炎、急性通風、手術後の外傷の炎症及び通風に幅広く適用される。しかし、ジクロフェナクが、経口的に長期間にわたって投与されれば、出血による貧血等の副作用に加え、消化性潰瘍が誘発される。上記経口投与の一番大きな問題である胃腸障害の副作用を減少させるために経皮投与システムとして製形成する研究が活発に行われている。一般に、上記研究の主題は、局所投与形態及びパッチ (経皮ドラッグデリバリーシステム) に分類できる。

【0000】

局所投与製剤 (topical dosage form) に関する技術は、米国特許第4,537,776号、第5,350,769号、第5,422,102号、ヨーロッパ特許公開第0,428,352 A1号、国際特許公開W0 92/20377号に開示されている。上記特許に提示された先行技術は

、主にゲル、エマルション、軟膏等に関連するものであり、上記製剤は皮膚に直接的に塗布されて有効な組成成分を密封する薬物保護層(backing layer)もなく用いられる。それ自体では、使用者の衣服に薬物が付けられ、一回塗布の時に適用量が一定せず、臭いと共に複数回塗布しなければならない等の不便さがあるという短所をもっている。

その反面、パッチは、接着の時に一定の投与量で、衣服に薬物が付けられたり、複数回塗布しなければならない等の不便さがない。一般に、パッチは貯蔵庫形態(reservoir type)とマトリックス形態(matrix type)に分類される。貯蔵形態のパッチは、ゲル、エマルション、又は軟膏等の医薬組成物が利用され得るが、関節及び身体の曲がった部分には使用できない。一方、マトリックス形態は、薬物保護層及び接着成分の性質に依存し、身体のどこにでも塗布可能である。マトリックスは、炎症を起こさずに長時間にわたって皮膚に塗布可能し得るが、連続的な経皮透過を維持するために吸収促進剤を添加しなければならないので、構築に困難さが生じる。

#### 【0004】

上記マトリックス形態のパッチに関し、米国特許第4,738,848号では、経皮透過性を高めるために、ジクロフェナクナトリウム塩を有機酸、特にクエン酸を用いて遊離酸(free acid)形態のジクロフェナクに転換させて使用した。

また、大韓民国公開第94-23471号では、ヒドロキシエチルピロリドン又はヒドロキシエチルピペリジンを吸収促進剤として含む組成物を用い、ジクロフェナクの蓄積された経皮透過量を $180 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$ まで増大させた。

また、大韓民国公開第93-1896号では、メントール及びプロピレングリコールの吸収促進剤、及び水溶性重合体を有する親水性基剤を含むジクロフェナクナトリウム塩の硬膏剤(plaster)が開示されている。上記先行技術において、基剤成分として硬膏剤中で一般に用いられる水溶性重合体の例は、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニル重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール及びゼラチンを含む。硬膏剤の固体部は、水溶性重合体とその主な基剤であり、補湿剤、湿潤溶解剤、無機充填剤、粘度調節剤、架橋剤、有効成分等からなり、配合剤の混合及び

攪拌、全面塗布の過程を通じて製造される。しかし、全ての医薬組成物の表面塗布が揮発性メントール及びプロピレングリコールを含む硬膏剤において一時に実施される場合、塗布後に40～50℃の低温で長時間乾燥する過程が必要である。更に、上記硬膏剤は厚く製造され、接着感が非常に乏しく、容易に剥離してしまう。

#### 【0005】

##### 【発明の解決しようとする課題】

本発明は、活性成分としてジクロフェナクジエチルアンモニウム塩、及び水溶性接着成分の代わりに有機溶媒中で溶解性に優れるアクリル系ポリマーを使用する。吸収を促進するために、本発明は、特定の比で非イオン性界面活性剤及びテルペンを含む。薬物濃度を高めるために、本発明は特定量の溶解補助剤を含み、その結果、活性成分の経皮ドラッグデリバリーは大韓民国公開第94-23471号に対比し、2倍以上増進された。従って、本発明の目的は、長時間の塗布であっても身体の接着を過度の悪化することなしに、先行技術よりも優れた、活性成分の経皮ドラッグデリバリーである、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む経皮ドラッグデリバリーシステムを提供することにある。

#### 【0006】

更に、先行技術の他の硬膏剤とは異なり、本発明はマトリックス形態については、薬物保護層の一面上に全医薬組成物の非揮発性成分を塗布、高温で短時間乾燥することにより接着層(2a')を形成する。従って、揮発性吸収促進層(2b)は、身体への初期塗布により清涼感を与えるために、溶解補助剤を含む揮発性成分、及びテルペン等の化合物を別々に塗布することにより形成される。他の接着層(2a'')は、上述方法で剥離層(3)上に形成され、揮発性吸収促進層(2b)の上部に積層し、それによってマトリックス層(2)が形成される。従って、本発明の他の目的は、製造時間が有意に減少した、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含有する経皮ドラッグデリバリーシステムの製造方法を提供することにある。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムは、薬物保護層(1)、活性成分を有



するマトリックス層(2)、皮膚に接着する前に除去される剥離層が積層されている。特に、上記マトリックス層(2)は活性成分として1～25質量%のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩、接着成分として40～95質量%のアクリル系重合体、吸収促進剤として0.1～20質量%の非イオン性界面活性剤、0.1～10質量%のテルペン、及び0.1～10質量%の溶解補助剤を含む。

本発明は、以下に詳細に記載される。本発明は、接着成分として水溶性重合体の変わりに、硬膏剤に一般的に用いられる、接着性及び耐久性に優れるアクリル系重合体を用いる。従って、接着成分の量が減少し、その結果、パッチの厚みが有意に減少する。本発明は、身体の平らな部分だけでなく、曲がった部分においても長期間、相対的に優れた着用感を有して塗布される。特定の混合比の比イオン性界面活性剤及びテルペンが吸収促進剤として用いられる。パッチ内の薬物濃度を増大させるため、溶解補助剤が用いられ、その結果、活性成分の投与量の増加に加え、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩の経皮ドラッグデリバリーの相乗効果(synergic effect)を生じる。

本発明においては、マトリックス層中に全組成物に対して、1～25質量%の量のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含むことが適当である。活性成分の量が1質量%未満であると、薬物濃度の減少のために経皮吸収が有意に減少する。一方、量が25質量%を越えると、パッチ内の薬物の溶解度が不足することによりパッチ中の活性成分がマトリックス層から抽出される。

#### 【0008】

更に、マトリックス内の活性成分の濃度を増加させるために、本発明は接着成分として有機化合物中で高い溶解度を有し、水溶性重合体に比し優れた接着性を有する、アクリル系重合体を使用する。そのようにすることにより、マトリックス層が薄く、パッチ内の活性成分濃度が増加する。そして、その結果、経皮吸収が増大し、皮膚上で長い間の塗布の間、優れた接着力を有する。更に、活性成分を含む薄い接着層のために、短時間の接着層の乾燥工程が達成され、製造時間の有意な減少という効果を有する。上記接着成分として、圧力感応接着剤(pressure sensitive adhesive)等のアクリル系ポリマーが選択され、マトリックス層の全組成物に対し、40～95質量%の量で含有される。接着成分の量が40質量%未満

であると、マトリックス層が適当な上皮吸収なしで形成される。95質量%を越える、マトリックスが活性成分、吸収促進剤及び溶解補助剤の活性量を支持することができない。接着成分として用いられる上記アクリル系重合体は、アクリレート重合体、カルボキシシル基(-COOH)及びヒドロキシ基(=OH)官能基を含むか含まない、アクリレートと酢酸ビニルとの共重合体を含んでもよい。

#### 【0009】

更に、非イオン性界面活性剤及びテルペンは吸収促進剤として用いられる。

吸収促進剤は、特定の濃度までは、吸収促進剤の量に比例して活性成分の吸収を増加する。しかし、このような濃度以上では、吸収促進剤は吸収の促進の変わり皮膚の刺激を増加する傾向にある。従って、吸収促進剤は適当な濃度範囲で用

いられる。

非イオン性海面活性剤としては、グリセリルモノオレート、グリセリルモノラウレート、ソルビタモノオレート、グリセリルトリオレート及びイソラウレート、ポリビタモノオレート、グリセリルトリオレート及びネオロイドからなる群から選択され、上記マトリックス層の全組成の0.1~20質量%の量で用い

れる。

テルペンは、メントール、D-リモネン、ゲラニオール及びネロリドールからなる群から選択され、マトリックス層の全組成の0.1~10質量%の濃度で含まれ

る。

#### 【0010】

更に、マトリックス層内の活性成分の濃度を増加するために溶解補助剤が添加される。溶解補助剤としては、トリアセチン、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、ジメチルアセタミド、プロピレンカーボネート、ジエチルエタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン及び塩化ベンズアゾニウムからなる群から1種又はそれ以上が選択され、マトリックス層の全組成の0.1~10質量%の量で添加される。

非イオン性界面活性剤、テルペン及び溶解補助剤の組合せに関しては、以下の組合せが優れた経皮透過性を示す。グリセリルモノオレート/メントール/プロピレングリ

コール；ソルビタンモノオレエート／メントール／トリアセチン、イソプロピルアルコール；ソルビタンモノオレエート／メントール／プロピレングリコール；グリセリルモノラウレート／メントール／トリアセチン。

更に、マトリックス層の上述した成分に加え、ゲル化重合体を添加してもよい。本発明においては、上記ゲル化重合体としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カーボマー及び他の通常に用いられるゲル化重合体が用いられる。上記ゲル重合体は、マトリックス層の組成成分の5質量%未満の量で添加される。

#### 【0011】

本発明のマトリックス層の組成成分は、好ましくは1～20質量%のジクロフェナクジエチルアンモニウム塩、40～95%のアクリル系重合体接着成分、1～15質量%のソルビタンモノオレエート、0.1～5質量%のメントール、溶解補助剤として0.1～5質量%のトリアセチン、イソプロピルアルコール又はプロピレングリコール、及び0～1質量%のゲル化重合体を含む。そのような経皮ドラッグデリバリーシステムは、優れた経皮透過性及び接着性を示す。

更に、水溶性重合体を含む従来の硬膏剤は、厚い接着層のために長期の間、曲がった身体部分に塗布した場合、接着性に劣る。水溶性のため、従来の硬膏剤は、水に対する低い溶解度のために大量の活性成分を含ませることに関して限界を示す。一方、本発明は、活性成分を高濃度で溶解するために、先行技術の水溶性重合体に代え、アクリル系重合体を用い、結果的に300  $\mu$ m未満の薄い接着層がマトリックス層に取り込まれる。

本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムに関しては、薬物保護層はポリウレタン、ポリエステル、ポリエチレン及びレーヨンからなる群から選択される重合体基質からなる不織布又はフィルムである。剥離層としては、パッチの製造に一般に用いられている薬剤に不透過性の使い捨てのフィルムが用いられる。

#### 【0012】

図1は、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩を含む経皮ドラッグデリバリーシステムの断面図である。本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムは、薬物保護層(1)、活性成分を含むマトリックス層、皮膚に接着する前に除去される剥

離層を含む。

活性成分を含むマトリックス層(2)上に、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩及び非揮発性成分を含む接着層(2a', 2a'')が二層に積層される。2つの接着層(2a', 2a'')の間に、揮発性吸収促進剤及び溶解補助剤としての揮発性成分を含む吸収促進層が挿入される。薬物保護層(1)に隣接した接着層(2a')の場合、接着剤のみを用いて同一のものを製造することが可能である。

#### 【0013】

更に、本発明は、医薬組成物の同時塗布に代え、マトリックス層(1)を形成するために揮発性及び非揮発性成分を別々に塗布する、経皮ドラッグデリバリーシステムの製造方法によって特徴づけられる。言い換えれば、全ての医薬組成物のうち、非揮発性成分のみが選択され、薬物保護層(1)及び剥離層(3)の一面に塗布される。従って、接着層(2a', 2a'')は、80～120℃の範囲の高温で1～10分の短時間、乾燥して形成される。次いで、揮発性吸収促進層(2a')上に、揮発性成分を含む高粘度溶液を塗布し、室温で接着層に透過させ、その結果、揮発性吸収促進層(2b)を形成する。次いで、揮発性吸収促進層(2b)の上部に、接着層(2a'')をもう一度積層し、経皮ドラッグデリバリーシステムを製造する。上述した方法に基づき、塗布後の適当な乾燥工程によって、揮発性成分の揮発を抑制する、マトリックス層(2)の乾燥時間が有意に減少する。更に、本発明の製造方法は、硬膏剤の製造方法と比較して複雑な製造方法でなく、身体上に経皮ドラッグデリバリーシステムを塗布した時に耐久性及び接着性を向上させることができる。

#### 【0014】

本発明は、以下の実施例により詳細に説明されるが、このような実施例によって限定されない。

##### 実施例 1～26

以下の方法に従って、経皮ドラッグデリバリーシステムを製造した。マトリックス層(2)の組成を表1～6に示す。

30ml容量のサンプル瓶にアクリレート接着剤(acrylate adhesive agents, National Starch & Duro-tak<sup>TM</sup>, 87-2852, 87-2196, 87-4098)を投入した。ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩(DDM)溶液を加えた後、接着溶液に薬物が完全に

溶解されるまで300rpmで攪拌した。次いで、非イオン性界面活性剤を上記接着溶液に加えてサンプル瓶内にある全ての成分を混合するために300rpmで攪拌して、20分間静置した。次いで、ラブコーター及びドライヤー(lab. coater and drier, スイスのMathis社)を用い、剥離層フィルム(3M Scotchpak<sup>®</sup> 1022)上に混合物を鑄造(cast)し、80~120℃の範囲の高温で10分間乾燥した。

保護フィルム(backing film)(3M<sup>®</sup> non-woven polyurethane 9905, 3M<sup>®</sup> spun-laced non-woven polyester 1538, 3M<sup>®</sup> rayon non-woven 1533, 3M<sup>®</sup> rayon acetate)上に上述した混合物を積層することにより、図1のような薬物保護層(1)及び医薬組成物を含む接着層(2a')を形成した。

#### 【0015】

上述した接着層(2a')において用いられたのと同じ方法で、剥離層フィルム(3M Scotchpak<sup>®</sup> 1022, 3M<sup>®</sup> paper release liner 1361, 9743)上に、他の接着層(2a'')を形成した。次いで、必要に応じて少量のゲル化重合体を加え、テルペン溶液及び溶解補助剤を混合することにより接着溶液を生成した。乾燥した接着層(2a'')上に、ノズルを通して適量の混合物混合物を直接分散するか、コーティングすることにより、揮発性吸収促進層(2b)を形成した。上記コーティング法による分散によって、適量のテルペン及び溶解補助剤の接着成分中への含浸が可能であった。分散時間、軽量ポンプ速度及びノズルサイズを正當に操作することにより、混合溶液の含浸量を適當に調節する。

乾燥した揮発性吸収促進層(2b)の上部に、上記接着層(2a'')の形成の間、組成物成分として生成された、接着層(2a'')及び薬物保護層(1)を積層することにより、経皮ドラッグデリバリーシステムを製造した。

上に述べた方法により製造されたそれぞれの経皮ドラッグデリバリーシステムは、フランチ拡散セル自動化溶出試験機(米国のHanson Research社)により皮下脂肪の除去された6週齢の無毛ねずみの皮膚に対してホスフェート培地(0.05M, pH 7.4)で薬物の透過実験を実施した。採取された試料は、1100 高压クロマトグラフィ(HPLC, 米国のHewlett Packard社)により分析して6個のグループ別にわけてその結果を示した。

#### 【0016】

本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムは、同時に用いられる時に増進効果を示す、テルペン、界面活性剤及び溶解補助剤を含む経皮透過薬剤によって特徴づけられる。

それぞれの経皮透過薬剤のタイプ、量及び組成比による薬物透過量を示すために、表1～6中の組成物に基づく適当な試験を実施した。更に詳細には、同時に用いられた時に特に混和性及び相乗効果を示す、メントール、プロピレングリコール、グリセリン、イソプロピルアルコール、トリアセチン、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノラウレート及びソルビタンモノオレエートについて試験を実施した。それぞれのグループの蓄積した活性成分の透過量を図2～7に示す。上記図から、透過効果が、経皮透過薬の相互作用による相乗効果によって、経皮透過薬の量のわずかな変化により有意に向上することが観察された。また、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩の透過が、他の従来の薬剤に比し、有意に向上することが観察された。

【0017】

【表1】

タイプ	マトリックス層の組成成分(質量%)						薬物透過 量 ( μ g/cm <sup>2</sup> .日)
	薬物	接着剤	その他の成分 (吸収促進剤、溶解補助剤、ゲル化重合体)				
			ジクロフ エナクジ エチルア ンモニウ ム塩	DT 87-2852	メントー ル	プロピレ ングリコ ール	
実施例 1	19.6	68.8	1.2	1.2	9.1	0.1	318
実施例 2	18.9	68.1	2.1	2.1	8.7	0.1	359
実施例 3	19.0	66.4	3.2	3.3	7.9	0.2	425
実施例 4	10.3	79.4	1.1	1.1	8.0	0.1	285
実施例 5	10.7	76.1	2.3	2.3	8.5	0.1	305
実施例 6	10.9	74.5	3.1	3.1	8.2	0.2	367
実施例 7	5.0	84.6	1.2	1.2	7.9	0.1	252
実施例 8	5.2	82.6	2.1	2.1	7.9	0.1	273
実施例 9	5.1	79.8	3.3	3.3	8.3	0.2	287

【0018】

【表2】

タイプ	マトリックス層の組成成分(質量%)						薬物透過 量 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ・ 日)
	薬物	接着剤	その他の成分				
			(吸収促進剤、溶解補助剤、ゲル化重合体)				
	ジクロフ	DT	メントー	グリセリ	グリセリ	ヒドロキ	
	ェナクジ	87-2852	ル	ン	ルモノオ	シプロピ	
	エチルア				レエート	ルセルロ	
	ンモニウ					ース	
	ム塩						
実施例 10	18.7	67.0	3.3	3.3	7.5	0.2	365
実施例 11	10.5	74.8	3.4	3.4	7.7	0.2	326
実施例 12	5.7	80.1	3.1	3.1	7.8	0.2	298

【0019】

【表3】

タイプ	マトリックス層の組成成分(質量%)						薬物透過 量 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ・ 日)	
	薬物	接着剤	その他の成分 (吸収促進剤、溶解補助剤、ゲル化高分子)					
	ジクロフ ェナクジ エチルア ンモニウ ム塩	DT 87-2852	メントー ル	プロピレ ングリセ リン	グリセリ ルモノオ レエート	ヒドロキ シプロピ ルセルロ ース		
	実施例 13	17.9	67.9	3.5	3.3	7.2	0.2	356
	実施例 14	10.4	75.1	3.4	3.4	7.5	0.2	323
	実施例 15	5.5	80.0	3.1	3.1	8.1	0.2	257

【0020】



【表4】

タイプ	マトリックス層の組成成分(質量%)						薬物透過 量 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ・ 日)
	薬物	接着剤	その他の成分 (吸収促進剤、溶解補助剤、ゲル化高分子)				
	ジクロフェ	DT	メント	グリセリ	モノラウ	ヒドロキシ	
	ナクジエチ	87-	ール	ン	リン酸塩	プロピルセ	
	ルアンモニ	2852			グリセリ	ルロース	
	ウム塩				ル		
実施例 16	18.3	67.6	3.2	3.2	7.5	0.2	312
実施例 17	10.6	74.3	3.4	3.4	8.1	0.2	267
実施例 18	5.2	79.7	3.1	3.1	8.7	0.2	256

【0021】

【表5】

タイプ	マトリックス層の組成成分(質量%)							薬物透過 量 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ・ 日)
	薬物	接着剤	その他の成分 (吸収促進剤、溶解補助剤、ゲル化高分子)					
	ジクロフ ェナクジ エチルア ンモニウ ム塩	DT 87- 4098	メ ン ト ー ル	ト リ ア セ チ ン	イソ プ ロ ピ ル ア ル コ ー ル	ソ ル ビ タ ン モ ノ オ レ エ ー ト	ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル セ ル ロ ー ス	
実施例 19	17.2	68.6	2.6	1.3	1.3	8.9	0.2	483
実施例 20	12.0	73.1	2.6	1.3	1.3	9.7	0	442
実施例 21	9.6	77.0	1.4	0.7	0.7	10.6	0	350
実施例 22	5.6	80.2	2.6	1.3	1.3	8.8	0.2	300

【0022】

【表6】

タイプ	マトリックス層の組成成分(質量%)							薬物透過 量 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> ・ 日)
	薬物	接着剤	その他の成分 (吸収促進剤、溶解補助剤、ゲル化高分子)					
	ジクロフ ェナクジ エチルア ンモニウ ム塩	DT 87- 4098	メ ン ト ー ル	リ ア セ チ ン	イ ソ プ ロ ピ ル ア ル コ ー ル	ソ ル ビ タ ン モ ノ オ レ エ ー ト	ヒ ド ロ キ シ ブ ロ ピ ル セ ル ロ ー ス	
実施例23	18.0	67.2	3.2	1.3	10.1	10.1	0.2	331
実施例24	11.2	72.7	3.3	1.6	11.2	11.2	0	280
実施例25	8.5	75.6	2.2	2.2	11.3	11.3	0.2	273
実施例26	5.6	80.7	2.3	1.3	10.1	10.1	0	245

【0023】

## 【発明の効果】

上述したように、本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムは、乾燥した、ジクロフェナクジエチルアンモニウム塩及び非揮発性吸収促進剤を含有する接着層(2a', 2a'')の間に揮発性吸収促進剤及び溶解補助剤を含有するフィルム(2a)をコーティングすることによって製造された。更に、活性成分の経皮透過性を向上させるために、本発明は、上述した方法により特定の比で揮発性及び比揮発性吸収促進剤及び溶解補助剤を含み、優れた接着特性を有する接着成分を用いる。従って、本発明は、体の曲がった部分に用いる場合に、活性成分の経皮透過性に優れ、耐久性及び接着性の向上した効果、及び製造時間を有意に減少するという効果を奏する。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】

経皮ドラッグデリバリーシステムの断面図である。

図1において、(1)は薬物保護層を示す。(2)は活性成分を含むマトリックス層である。マトリックス層は非揮発性成分を含む2つの接着層を含み、2a'及び2a''で示される。マトリックス層中には、揮発性成分を含む他の層2bがあり、吸収促進層を意味する。最後に、(3)は経皮ドラッグデリバリーシステムの剥離層を示す。

【図2】

実施例1～9により透過した活性成分の蓄積量を示すグラフである。

【図3】

実施例10～12により透過した活性成分の蓄積量を示すグラフである。

【図4】

実施例13～15により透過した活性成分の蓄積量を示すグラフである。

【図5】

実施例16～18により透過した活性成分の蓄積量を示すグラフである。

【図6】

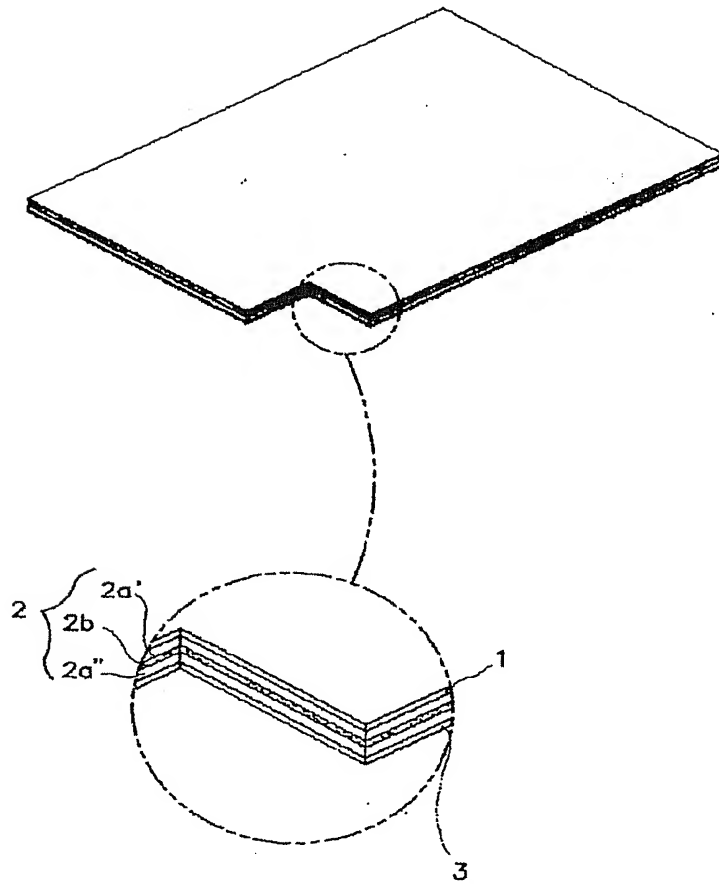
実施例19～22により透過した活性成分の蓄積量を示すグラフである。

【図7】

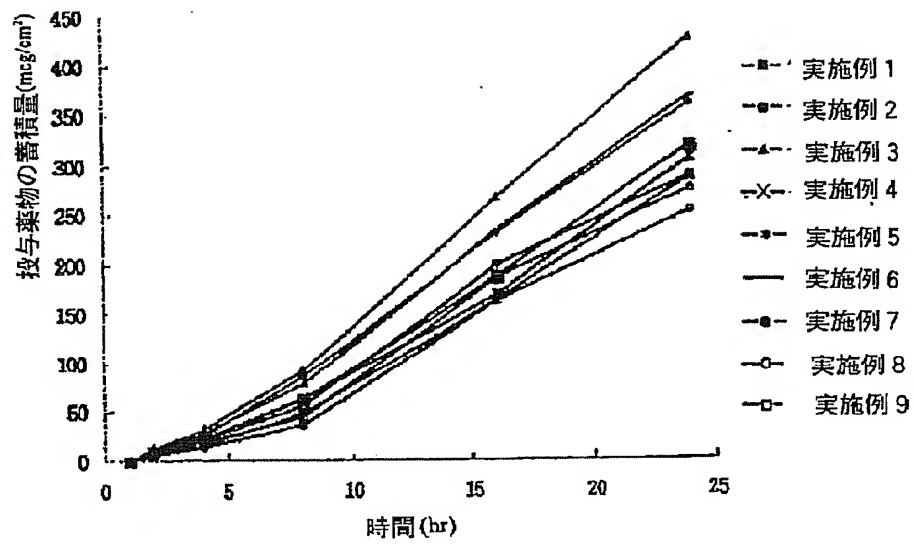
実施例23～26により透過した活性成分の蓄積量を示すグラフである。

【図1】

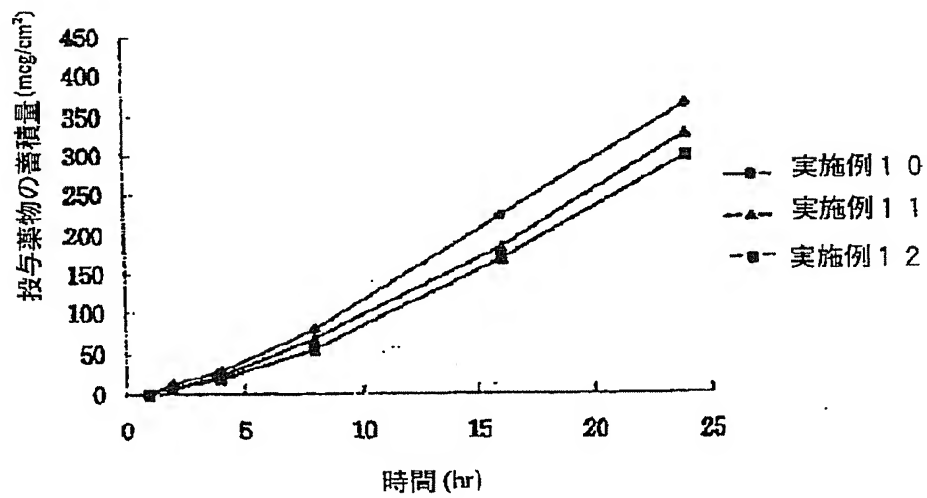
Figure 1



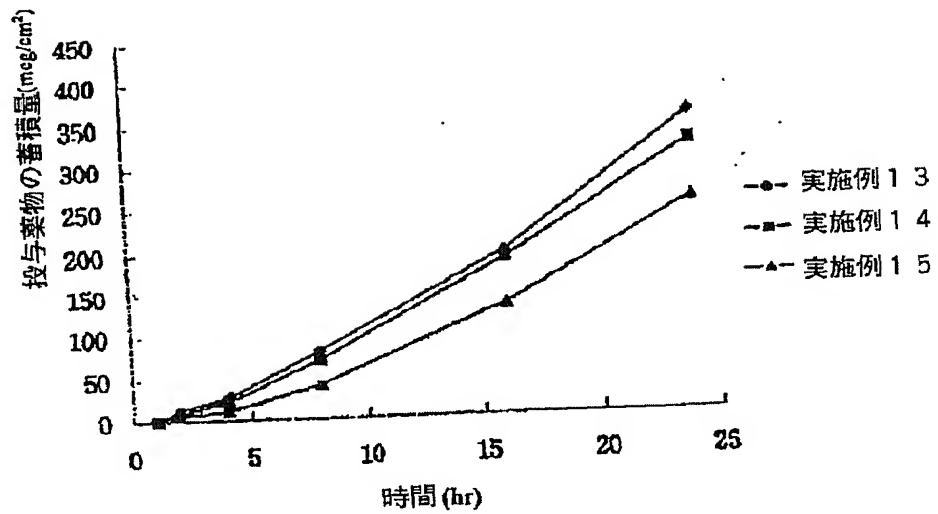
【図2】



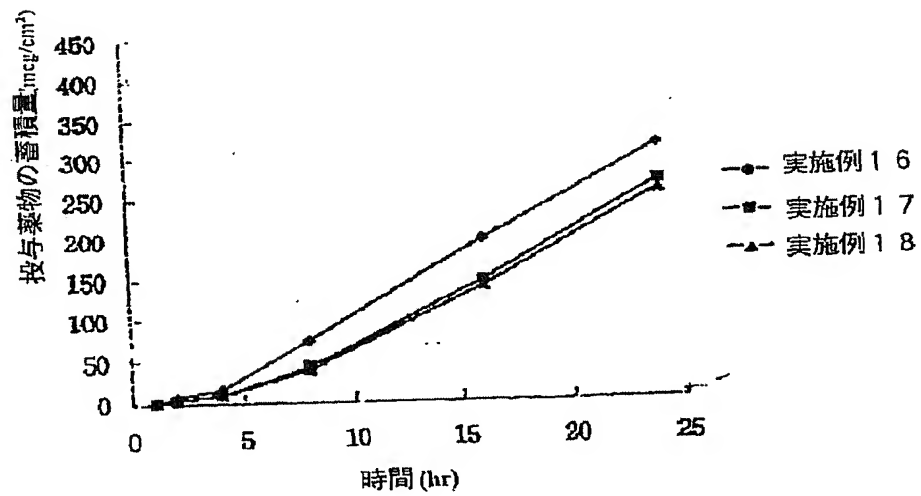
【図3】



【図4】



【図5】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/KR 98/00295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC <sup>6</sup> : A 61 K 31/195, 9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC <sup>6</sup> : A 61 K 31/195, 9/70		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AT 397 199 B (CIBA-GEIGY AG) 25 February 1994 (25.02.94), abstract; page 2, lines 5-22; page 2, line 36 - page 3, line 28; claim 1;	1,2
Y	abstract; claim 1.	3-8
Y	EP 0 581 587 A2 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 02 February 1994 (02.02.94), abstract; claims 1-8; page 2, lines 8-15; page 2, line 53 - page 4, line 2; page 5, lines 21-40; page 6, lines 1-4 in connection with lines 29-34; page 7, lines 19-26; example 4.	3-8
Y	EP 0 600 395 A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 June 1994 (08.06.94), abstract; claim 1; page 2, lines 48-55; page 3, lines 4-23, 37-46.	1-8
Y	EP 0 524 582 A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 January 1993 (27.01.93), totality.	1-8
A	AT 380 166 B (CIBA-GEIGY AG) 25 April 1986 (25.04.86), claims 1,2,6; page 2, lines 1-45; examples 1-9; page 4, lines 15-47.	1-3,5,6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
09 December 1998 (09.12.98)		17 December 1998 (17.12.98)
Name and mailing address of the ISA/ Austrian Patent Office Kohlmarkt 8-10; A-1014 Vienna Facsimile No. 1/53424/535		Authorized officer Mazzucco Telephone No. 1/53424/437

(22)

特表2001-517696

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR 98/00295

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 89/04 179 A1 (ALSO LABORATORI S.A.S.) 18 May 1989 (18.05.89), claims 1,4-7; page 5, lines 4-9.	1,7,8
A	EP 0 664 119 A2 (NITTO DENKO CORPORATION) 26 July 1995 (26.07.95), totality, especially page 3, lines 12-17, 21-24.	1-8
A	US 5 455 042 A (SAKAI, Y. et al.) 03 October 1995 (03.10.95), abstract; claim 1; column 19, lines 23-28,61 in connection with column 20, lines 33-37; column 20, lines 40-63.	1-8
A	FR 2 698 787 A1 (PACIFIC CHEMICAL CO, LTD.) 10 June 1994 (10.06.94), abstract; page 22, lines 2-14; claims 1-3,14,16.	1-8
A	CA 1 327 314 A (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 01 March 1994 (01.03.94), claims 1-3,6,10,11; page 9, lines 3-6.	1-8
----		



## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード(参考)
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	
(72)発明者 崔 永權			
大韓民國	105-348 大田廣域市 儒城區		
田民洞	中區 ナラエ公寓 105-1605		
(72)発明者 李 憲漢			
大韓民國	305-390 大田廣域市 儒城區		
田民洞	中區 ナラエ公寓 108-606		
(72)発明者 沈 龍湖			
大韓民國	302-280 大田廣域市 西區		
越坪洞	ハナロ公寓 107-107		
(72)発明者 尹 惠靖			
大韓民國	105-348 大田廣域市 西區		
邊洞	11-16		
F ターム(参考)	4C076 AA74 AA95 BB31 CC01 CC04 CC18 DD08N DD34T DD37E DD46E DD49E DD50E DD52E DD59E DD60E EE09G EE10G EE11A EE22H EE24H EE32A FF02 FF03 FF05 FF29 FF34 FF68 4C206 AA01 FA33 MA03 MA05 MA52 MA83 NA10 ZA08 ZB11		

